

• 综 述 •

对映体药物的生物活性

中国药科大学(江苏省南京市, 210009) 蒋光祖

江苏省医药工业研究所(江苏省南京市, 210009) 郑雪珠

现有药物中有很多药物分子是手性分子, 具有对映体。二个对映体的等量混合物即称为外消旋体。有人统计666种药物, 其中355种是手性药物, 占53%; 在这355种手性药物中, 181种是对映体药物, 174种是消旋体药物。下表列出一些常用的手性药物。

表1 临床常用的手性药物

药物类型	药 品 名 称
抗癫痫药	甲苯比妥(methylphenobarbitone) 甲琥胺(methsuximide) 苯琥胺(phensuximide) 乙琥胺(ethosuximide)
消炎药	布洛芬(ibuprofen) 酮布芬(ketoprofen) 非诺洛芬(fenoprofen) *萘普生(Naproxen) *青霉胺(penicillamine) 舒林酸(sulindac)
心血管药	心得安(propranol) 拉贝洛尔(labetalol) *噻吗心安(timolol) 维拉帕米(Verapamil) 丙吡胺(disopyramide) 慢心律(mexiletine) 妥卡胺(tocainide)
镇痛药	*哌替啶(pethidine) *可待因(codeine) *右旋丙氧芬(dextropropoxyphene) *氢化吗啡酮(hydromorphone) *羟考酮(oxycodone) *羟氨苄青霉素(amoxycillin)

续表1

药物类型	药 品 名 称
抗 生 素	*氨苄青霉素(ampicillin) *头孢噻吩(cephalothin) *四环素(tetracycline) *庆大霉素(gentamicin)
抗凝血药	华法令(warferin) *肝素(heparin) 醋硝香豆素(nicoumalone)
抗抑郁药	反苯环丙胺(tranlycypromine)
安 定 药	去甲羟安定(oxazepam) 劳拉西泮(Lorazepam)
镇静催眠药	戊巴比妥(pentobarbitone) 格鲁米特(glutethimide)

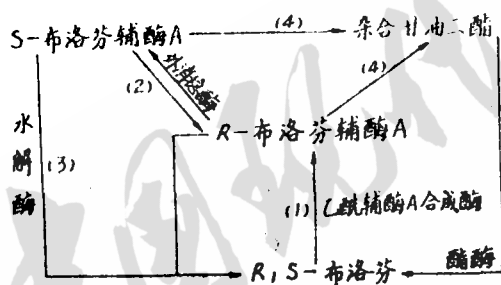
* 表示用其活性对映体的药物, 其它药物用外消旋体。

现有的研究已充分认识到, 在外消旋体药物中各对映体间的生物活性有较大差别。有时二个对映体的药理作用是相加的, 但更多的情况是一种对映体有活性, 而另一种则没有活性或者活性很低, 甚至有一定的毒性。造成对映体药物生物活性不同的主要原因是药物分子中手性中心的位置和药物与之连结的受体的结合部位有差异。在药代动力学方面, 由于药物受体内环境的影响, 各对映体在体内的吸收、分布、代谢、体内清除率、与血浆蛋白的结合等方面常有差别, 从而导致各对映体所反映的临床疗效就不一样。对映体的这种差异对于某些类型的药

物,例如 β -阻滞剂心得安、噻吗心安、及某些非甾体抗炎药,如布洛芬、酮基布洛芬等显得特别明显。为说明研究对映体药物生物活性差异的重要性以改进其临床应用,使之能更合理地应用于临床,本文拟举几个实例加以概述。

非甾体抗炎药

芳酸类非甾体抗炎药,例如布洛芬、非诺洛芬和酮布洛芬这类人工合成的手性药物,现临床上均用其外消旋体。根据测定前列腺素合成酶的活性表明,这些药物各对映体间的活性差异很大。S-布洛芬的活性约为R-布洛芬的160倍。R-布洛芬的活性虽然很小,但在体内,部分R-体可被转化为有活性的S-对映体^[1]。其转化过程如下所示:



上述转化过程包括:(1)立体专一性地形成R-布洛芬辅酶A;(2)活性物的外消旋化;(3)水解成对映体。

虽然布洛芬的二个对映体可以在体内相互转化,但转化程度是各不相同的。在此,R-布洛芬虽可作为前体药物看待,但临床上若能单独应用活性较高的S-布洛芬或许更好。

巴比妥类

研究表明^[2], (+)-巴比妥类药物具有中枢神经兴奋作用,而(-)-巴比妥类则具有镇静作用。例如,戊巴比妥其(左)旋体的镇静活性比(右)旋体大,且(右)旋体具有镇静作用的同时还伴有兴奋症状和高度的神

经错乱反应(打呃和无意识的抽搐)。Ticku等^[3]研究了光学异构体1-甲基-5-苯基-5-丙基巴比妥酸(MPPB)对大鼠的作用。他们发现,R(-)-MPPB是翻正反射的抑制剂,没有观察到痉挛作用。而S(+)-MPPB却能产生与剂量相关的阵发性和强直性痉挛,但没有观察到催眠作用。由此证实,(右)旋巴比妥类有中枢兴奋作用而没有镇静作用。

氯胺酮

氯胺酮是麻醉药物,药用其外消旋体。该药具有某些副作用,30岁以上的成年人使用后约有半数患者显示出精神错乱、过分激动,或者引起视觉障碍等不良反应。手术病人用具有等效麻醉作用的各个对映体((+)-氯胺酮的剂量为(-)-氯胺酮的1/3)后,开始显示麻醉作用时,(+)-体和(-)-体的血液水平分别为0.5和1.7 ug/ml^[4],这表明,(-)-氯胺酮的麻醉活性要比其(+)-一体低得多。此外,当使用(-)-氯胺酮时,手术病人常出现骚动不安,心动过速等不良反应,且常需补充剂量才得以完成手术。由此可知,左旋氯胺酮是该药引起副作用的主要原因。

维拉帕米

维拉帕米是一钙通道拮抗剂,具有抗心律不齐、抗心绞痛及抗高血压作用。通常用其外消旋体。电生理研究表明,维拉帕米具有负性传导活性,降低窦房结放电速率和房室传导速率等作用。Echizen等^[5]发现,(-)-维拉帕米比其(+)-一体具有更大的负性传导活性。左旋维拉帕米对心脏PR间期的延长作用为 1.0 ± 0.2 mg/ml,而右旋体为 8.2 ± 1.9 ng/ml。因此,他们认为服用外消旋维拉帕米后观察到的负性传导作用主要是由(-)-维拉帕米引起的。此外,(-)旋体的肌力作用也较大。Ferry等^[6]用 $0.4 \mu\text{mol/L}$ (-)-维拉帕米与 $3 \mu\text{mol/L}$ (+)-维拉帕米进行比较以观察其半数最大心脏抑制作用

((-)-肾上腺素处理过的标本), 结果发现(+)-体的负性频率, 传导性及肌力作用的活性甚小, 而(-)-体的情况则明显与此相反。因此, 从安全角度来看, 可以认为(+)-维拉帕米或许是一个理想的抗心绞痛药物。

噻吗心安

S(-)-噻吗心安是现有 β -阻滞剂中有限几个在临床上以其光学活性体使用的药物。现被用于治疗高血压, 心绞痛和青光眼。在人体, 当局部应用以治疗青光眼时, 该药可被吸收进入全身循环而引起支气管痉挛^[7]。因此, 当需应用S(-)-噻吗心安时, 应警告病人使其了解使用该药有可能引起 β -阻滞剂致全身性不良反应。据报道, 有支气管哮喘或慢性肺病史的患者使用S(-)-噻吗心安后曾有16例出现致命性的哮喘状态。与此相反, R(+)-噻吗心安能明显降低人体眼内压, 而 β -受体拮抗作用却要比S(-)-噻吗心安小得多^[8]。因此, R(+)-噻吗心安或许是治疗青光眼的一个安全药物, 因为它减少了与 β -阻滞作用有关的全身性副作用。

丙氧芬

丙氧芬(Propoxyphene)的二个对映体具有不同的药理活性。(+)—丙氧芬是一麻醉性镇痛药, 而其镜像异构体左旋丙氧芬则全无麻醉作用, 后者是作为镇咳药使用的。但当右旋丙氧芬与左旋丙氧芬同时服用时, 后者可提高右旋丙氧芬的全身利用度。这是因为这一对镜像异构体之间存在着对映体—对映体间的相互作用, 其中一个对映体可与另一对映体在血浆蛋白连结部位发生竞争性的结合, 这种在连结部位发生的竞争作用就导致没有活性的对映体反而能增加活性对映体的利用度。所以, (-)—丙氧芬可大大增加(+)—丙氧芬的血浆浓度并提高其镇痛活性, 故该药用其外消旋体是有益的。然而, 通常最好能避免这种对映体—

对映体间的相互作用, 因为这种作用易混淆对药物临床反应的解释。

前列腺素 E_2 同系物

合成的15-甲基取代的前列腺素 E_2 同系物, 例如阿巴前列腺素[(15-R)-15-甲基前列腺素 E_2]对治疗胃和粘膜溃疡以及由药物引起的粘膜损伤是很有效的药物。但研究表明, 阿巴前列腺素本身是一个无药理活性的前体药物, 在酸性的胃环境中它可被外消旋化而转化为具有药理活性的(15-S)—对映体。其外消旋化程度取决于分泌胃酸的pH值的大小。当pH低于5时, 外消旋化就明显受到抑制。因此, 所产生的活性药物的量就受到胃酸pH的控制。像这类无药理活性的光学异构体在体内环境的影响下能被转化为具有药理活性的对映体, 对于临床应用是十分有意义的, 这样可有助于减少全身吸收所需活性药物的量, 从而能减少药物的不良反应。

美沙酮

美沙酮显示其药理活性的主要是R(-)—异构体, S(+)—异构体的活性甚小。但它经受首过代谢后能生成(-)-2-去甲美沙酮(Normethadol), 该代谢物的活性比R-美沙酮更大^[9]。所以Judson等^[10]认为, 在以维持剂量长期使用美沙酮时, 服用R-体并不比使用外消旋体更好。而在下列情况时单用R-美沙酮或许要理想一些:

- (1) 治疗麻醉戒断症状时用以调整血浆浓度;
- (2) 用于有严重肝脏疾病的患者, 以减少肝脏代谢;
- (3) 为更好的预示药物的作用时间;

除天然产物中的手性药物外(一般均为纯对映体), 合成的手性药物均为外消旋体(除非进行人工拆分或手性合成)。由于手性合成或合成后拆分其对映体的生产工艺复杂, 成本高, 检测困难, 故尽管对映体间的

生物活性有差别, 临床仍然大都以外消旋体使用。事实上, 不仅不可能要求所有手性药物都用其光学活性体, 从上述例子可知, 有时用外消旋体其临床疗效甚致更好。本文的目的是强调研究对映体药物生物活性差异的重要性, 能更好的理解手性药物各对映体的立体选择性药理作用, 改进对映体药物的临床应用。此外, 作者认为在新药研究阶段(即在药物上市前)必须弄清楚手性药物中各对映体生物活性的差异, 了解其在体内手征性环境影响下的药效学和药动学行为。现在通常认为, “反应停”的悲剧就在于该药在研究与开发阶段时没有能对其光学异构体进行生物活性的研究而造成的。有鉴于此, FDA认为^[11], 手性药物在新药申请时应要求申请人呈报对该手性药物各手性中心的鉴别, 绝对构型的测定, 光学纯对映体的制备或拆分方法, 外消旋体和立体异构体在安全性、有效性方面的比较性研究以及该手性药物最终是以外消旋体还是以其光学活性体作为产品开发上市的理由等方面的资料。总之, 现在对于对映体药物生物活性差异及其临床应

用的意义已引起高度重视, 新药研究工作者必须将其作为研究工作的一个重要方面来加以探索。

参 考 文 献

- [1] Kenneth M, et al., :Australian Prescriber 1989, 12(1), 22~25
- [2] Ho IK, Harris RA.:Ann Rev Pharmacol Toxicol 1981, 21, 83~111
- [3] Ticku MK, et al., :Eur J Pharmacol 1985, 112, 1~9
- [4] White PF, et al., :Anesthesiology 1980, 52, 231~239
- [5] Echizen H, et al., :Am Heart J 1985, 109, 210~217
- [6] Ferry DR, Glossmann H, Kaumann AJ.:Br J Pharmacol 1985, 84, 811~824
- [7] Richards R, et al., :Br J Clin Pharmacol 1985, 20, 459~462
- [8] Keate Eu and Stone R.:Am J Ophthalmol 1984, 98, 73~78
- [9] Horng J S, Smits S E, and Wong D T.:Res Commu Chem Phath and Pharmacol 1976, 14, 621~629
- [10] Judson BA, Horns WH, and Goldstein A.:Clin Pharmacol and Ther 1976, 20, 445~449
- [11] 田清松:国外医学药学分册 1990, 5, 261